

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N° **651**

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Roland BONNEROT

né le 2 juin 1931 à Paris
Ancien externe des Hôpitaux de Paris
.....

Présentée et soutenue publiquement le

1959
.....

ÉTUDE
DE
L'ACTION CICATRISANTE
D'UN
EXTRAIT EMBRYONNAIRE LYOPHILISÉ
DE POULET
EN
APPLICATION LOCALE
.....

Président : M. SICARD, Professeur

1959
—

IMPRIMERIE Charles SAINTARD
16, rue Emile-Raspail
ARCUEIL

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Roland BONNEROT

né le 2 juin 1931 à P A R I S

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

ETUDE DE L'ACTION CICATRISANTE D'UN

EXTRAIT EMBRYONNAIRE LYOPHILISE

DE POULET

EN APPLICATION LOCALE

--

Président : Monsieur SICARD (Professeur)

--

1959

Imprimerie Charles Saintard

16, rue Emile-Raspail

ARCUEIL



A MES PARENTS,
A MES BEAUX-PARENTS,

qui, par leur aide, m'ont permis d'écrire
cette thèse.

A MA FEMME,

A TOUTE MA FAMILLE,
A TOUS MES AMIS.

A MONSIEUR LESQUENDIEU,

AVEC L'EXPRESSION DE TOUTE MA
RECONNAISSANCE ET DE TOUTE MA
GRATITUDE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. SICARD
*qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre Jury.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

- Année 1949-1950. Monsieur le PROFESSEUR MONDOR.
Monsieur le PROFESSEUR HARVIER.
- Année 1950-1951. Monsieur le PROFESSEUR MERLE D'AUBIGNÉ.
Monsieur le PROFESSEUR BARIETY.
- Année 1951-1952. Monsieur le PROFESSEUR LIAN.
Monsieur le PROFESSEUR R. MONOD.
Monsieur le DOCTEUR CLEMENT.
Monsieur le DOCTEUR SUZOR.
- Année 1952-1953. Monsieur le PROFESSEUR ALAJOUANINE.
Monsieur le PROFESSEUR MOLLARET.

en hommage à leur enseignement.

A MES MAITRES AU COURS DE MON EXTERNAT DANS LES
HOPITAUX DE PARIS

Année 1953-1954. Monsieur le DOCTEUR GUEULLETTE.

Année 1954-1955. Monsieur le DOCTEUR CERBONNET.
Monsieur le DOCTEUR WEISSMANN-NETTER.
Monsieur le DOCTEUR EVEN.

avec toute ma gratitude pour leur enseignement, leurs conseils, leur aide.

INTRODUCTION

.....

INTERET DES THERAPEUTIQUES STIMULANTES DE LA CICATRISATION

Les thérapeutiques cicatrisantes tirent leur intérêt de l'existence de plaies, qui pour des raisons diverses n'ont que peu ou pas tendance à cicatriser spontanément.

La guérison de ces lésions torpides ou même extensives ne peut être obtenue que par une stimulation capable d'entraîner l'apparition notable d'une cicatrisation jusque-là très faible ou même imperceptible.

L'importance de cette stimulation apparaît quand on connaît la somme d'ennuis et de risques que présente pour le patient l'évolution prolongée d'une brèche tégumentaire.

C'est d'abord une source de complications :

— Complications locales, et notamment

— l'infection, qui aggrave encore le retard de cicatrisation ; mais aussi

— un retentissement sur l'état local lui-même par augmentation des troubles circulatoires éventuels, apparition de réactions scléreuses ; qui rendent plus aléatoire et de moins bonne qualité la réparation ; aboutissant à un véritable cercle vicieux que connaissent bien les porteurs d'ulcères de jambe.

Les escarres, dont MERLE D'AUBIGNE et BENASSY ont dit qu'elles sont le problème le plus important du traitement des paraplégies, entraînent l'apparition de spasmes et de rétractions musculaires.

Leur persistance peut même entraîner en profondeur des altérations parfois irrémédiables : destructions du tendon d'Achille, lésions nerveuses, arthrites même.

D'une façon générale, plus la cicatrisation sera précoce, meilleure elle sera, et ceci est particulièrement vrai pour les brûlures.

— Complications générales également :

— Outre l'entretien réflexe de spasmes sphinctériens, obstacle à la rééducation des paraplégiques, c'est encore

— l'infection : septicémies, phlébites ; la suppuration prolongée pouvant au maximum entraîner la dégénérescence amyloïde, actuellement bien rare il est vrai.

Mais le défaut d'épithélialisation peut aussi constituer un véritable obstacle au traitement :

Ainsi, le traitement ambulatoire des ulcères de jambe n'est guère possible qu'avec une thérapeutique cicatrisante ;

une radionécrose cutanée peut empêcher la poursuite ou la reprise d'une radiothérapie dont on peut concevoir l'importance.

Enfin, si parfois la cicatrisation peut prendre une importance vitale, dans tous les cas, la sujétion à des pansements interminables, le sentiment de diminution physique peuvent entraîner un retentissement psychique, de gravité variable, mais certainement toujours pénible.

C'est dire que devant la fréquence des lésions par brûlures, ulcères de jambe, escarres, radionécrose, plaies torpides, on s'est depuis longtemps préoccupé de stimuler la cicatrisation.

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier successivement :

— Dans un premier chapitre, les principaux types d'activateurs de la cicatrisation et nous essaierons de définir la place qu'occupent les extraits embryonnaires parmi ces divers facteurs.

— Dans un deuxième chapitre, l'histoire de l'embryothérapie.

Cette étude, dominée par les noms de CARNOT, CARREL et plus récemment de BINET, montrera que l'introduction de la lyophilisation dans les techniques de préparation a marqué un véritable tournant dans l'évolution de cette thérapeutique.

— La pharmacologie sera étudiée dans le troisième chapitre :

Après avoir défini le produit utilisé dans ce travail, nous rapporterons les techniques biologiques et physico-chimiques qui permettent d'en vérifier la cyto-activité et de préciser l'importance de certains constituants (cultures de tissus ; étude des acides aminés par l'électrophorèse et la chromatographie).

— Le quatrième chapitre est consacré à une étude expérimentale de la tolérance et de l'activité de l'extrait embryonnaire sur l'animal.

— Enfin, dans le cinquième chapitre sont réunies les observations cliniques qui permettent seules l'étude objective de l'action cicatrisante de cet extrait en thérapeutique humaine :

Il s'agit d'une part, d'observations d'escarres traitées par le docteur BENASSY et rapportées par BERGOGNE dans sa thèse ;

d'autre part, d'observations originales d'ulcères de jambe, traités par ZAC, et par SICARD ; et d'observations de brûlures.

Les principaux résultats seront rapportés dans des tableaux synoptiques.

Quelques observations particulièrement démonstratives seront exposées plus en détail.

LES ACTIVATEURS DE LA CICATRISATION

I. — *Principaux types d'activateurs de la cicatrisation.*

De nombreuses substances passent ou ont passé pour activer la cicatrisation :

Il existe d'une part une grande variété de produits tant organiques que minéraux, dont nous ne contestons pas l'utilité, mais dont le pouvoir proprement cicatrisant n'est pas toujours bien démontré, ou facilement appréciable, en raison de propriétés particulières :

action détergente, ou antiseptique ;
isolement mécanique de la lésion du microbisme ambiant ;
condensation des tissus par précipitation des protides, provoquée par les topiques astringents ;
propriétés parfois intempestives telles que l'irritation.

On connaît d'autre part un certain nombre de facteurs dont l'administration paraît entraîner une véritable amélioration du processus naturel de la cicatrisation.

Ces facteurs peuvent actuellement être ramenés à 6 catégories :

1° Des hormones, dont l'activité dans la cicatrisation résulte de l'accentuation de leur action métabolique normale. Ainsi,

— L'hormone somatotrope antéhypophysaire, stimulant l'anabolisme protidique et la multiplication cellulaire ;

— L'hormone mâle dont l'action sur l'anabolisme protidique est également connue ;

— Eventuellement, les hormones pancréatiques : Outre l'insuline, dont on sait le rôle dans la cicatrisation chez le diabétique,

une « substance trophique » du pancréas, ou troformone, a été récemment étudiée : il s'agirait d'une hormone cicatrisante.

2° Des vitamines sont également couramment utilisées pour favoriser la cicatrisation. Ce sont essentiellement des facteurs de multiplication cellulaire, et notamment :

— La Vitamine A, associée ou non à

— La vitamine D ;

utilisées sous forme d'huiles de foie de poissons ou de pâtes vitaminées ;

— La vitamine C, dont l'activité est due peut-être à son action sur les parois capillaires, mais surtout à son rôle dans la régénérescence du tissu conjonctif ;

— Les vitamines du groupe B, plus accessoirement : acide panthoténique,

vitamine B 12 ; ainsi que :

— La vitamine F.

3° Les acides aminés sont également utilisés avec succès.

Leur mode d'action n'est pas entièrement élucidé et ne se borne peut-être pas à un simple apport de matériaux.

Il s'agit de préparations :

- Globales, telles que les hydrolysats de protéines animales (caséine, sang, muscle), ou les hydrolysats de levure ; ou bien
- Isolées, comme la méthionine, l'histidine.

4° Les « stimulines » ou facteurs stimulants d'origine biologique, qui seraient élaborées dans les tissus animaux soumis à des conditions d'existence défavorable, expliqueraient l'activité indéniable de :

- Placenta humain, sous forme d'extraits ou d'implants ;
- Amnios ;
- Liquide amniotique, dont les propriétés cicatrisantes semblent varier avec l'âge de l'embryon.

5° Des préparations phytothérapiques sont également actives :

— Une « stimuline végétale » serait responsable de l'action de l'Asiaticoside ;

— La chlorophylle,

— L'acide oxalique, sont également utilisés.

6° Les extraits embryonnaires enfin, semblent réunir les activités de plusieurs de ces facteurs.

II. — *Place des extraits embryonnaires parmi ces facteurs.*

Il est en effet logique de tenter de préciser quel de ces différents facteurs intervient dans l'activité des extraits embryonnaires.

Or, comme il fallait s'y attendre en présence d'un extrait organique total, constituant une véritable entité biologique, la composition de l'extrait embryonnaire est particulièrement complexe.

Cependant, des constatations expérimentales ont permis de préciser un certain nombre de faits :

1° *Richesse en acides aminés.*

La comparaison des résultats obtenus en culture de tissus avec cet extrait embryonnaire et des préparations riches en acides aminés,

— soit naturellement, comme les hydrolysats de levure, de caséine ou de foie ;

— soit artificiellement, comme les milieux au serum enrichis en acides aminés,

a conduit à penser qu'une part notable de l'activité repose sur la présence d'acides aminés.

Confirmant cette hypothèse, les techniques d'électrophorèse et de chromatographie, appliquées à l'étude de cet extrait embryonnaire, ont montré sa richesse en acides aminés libres, dans un rapport optimum d'utilisation ; à la différence des milieux précédents qui doivent être enrichis pour présenter leur activité maximum.

Ces faits seront développés dans le chapitre consacré à la pharmacologie.

Cependant, la présence de ces acides aminés ne semble pas expliquer entièrement l'activité de l'extrait embryonnaire :

2° Action de type hormonal.

L'extrait embryonnaire possède en effet une action androgénique :

L'expérience de CARREL sur le chapon, rapportée par BINET, est à l'origine de cette constatation :

L'apport d'extrait embryonnaire a une action virilisante aisément constatée sur la crête de l'animal.

Les androgènes n'ayant jamais été nettement mis en évidence dans l'extrait d'embryon, il pourrait s'agir d'une sensibilisation des tissus récepteurs aux hormones normalement présentes dans l'organisme, ici les cortico-stéroïdes.

Quoiqu'il en soit, cette activité androgénique semble constituer un deuxième mode d'action sur les tissus, dont on conçoit l'importance en raison du rôle anabolique de l'hormone mâle que nous rappelions plus haut.

3° Stimulines biologiques.

— L'échec des essais d'extraction d'un principe actif, aucun extrait obtenu selon les méthodes classiques ne conservant réellement la cyto-activité ;

— L'extrême fragilité de l'extrait total lui-même, qui perd rapidement cette propriété s'il n'est conservé par une méthode en sauvant la vitalité, sur laquelle nous reviendrons également ;

— La supériorité d'action en cultures de tissus sur les autres milieux, évoquent par ailleurs l'existence d'un facteur supplémentaire stimulant la croissance et la multiplication cellulaires.

Mais on n'a jamais réussi à isoler une substance douée de cette propriété stimulante.

En fait, on en est réduit à expliquer cette action, qui paraît bien réelle, en plus de l'apport purement matériel, par l'existence de principes hormonaux ou enzymatiques, dont la nature et le mode d'action nous sont inconnus, comme le prouvent les différentes appellations dont on les a recouvertes :

Cytopoïétines de CARNOT, Tréphones de CARREL, les Biostimulines de FILATOV étant peut-être différentes.

EN CONCLUSION, l'intérêt de l'extrait embryonnaire réside dans ce qu'il semble réunir plusieurs des éléments de la cicatrisation que nous avons précédemment vus :

acides aminés, activité androgénique, stimulines biologiques ; constituant une mosaïque de principes actifs, ce qui explique l'étendue de ses indications dans le cas particulier envisagé :

L'étude de l'action d'un extrait embryonnaire sur la cicatrisation.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE L'EMBRYOTHERAPIE

I. — *Les travaux expérimentaux.*

Si les propriétés stimulantes générales des préparations embryonnaires semblent avoir été connues des Anciens ;

elles auraient été utilisées par les Chinois avant l'ère chrétienne et retrouvées en Europe au Moyen-Age ;

les premières constatations scientifiques ne datent que du début du siècle.

Elles sont l'œuvre de Paul CARNOT.

1° *Les travaux de CARNOT.*

Ayant évoqué les possibilités des extraits embryonnaires en 1899 dans un opuscule relatif aux « Régénérations d'organes », il en expose nettement l'action sur la réparation tissulaire et la cicatrisation dans : « Le problème des régénérations d'organes », en 1900.

Cet article est suivi jusqu'en 1930 d'ouvrages et de communications consacrés à l'expérimentation des extraits embryonnaires sur l'animal.

Effectuant des ablations d'organes (néphrectomie unilatérale, hépatectomie partielle), il constate que l'administration d'extrait embryonnaire frais, préparé extemporanément, détermine une prolifération accrue du tissu restant.

C'est ainsi que chez des chiens néphrectomisés, l'augmentation de poids du rein restant est de 70% supérieure chez les animaux recevant de l'extrait embryonnaire, par rapport aux témoins.

Il constate également que l'injection dans un tissu d'extrait total d'embryon de quelques jours entraîne rapidement l'apparition d'un nombre considérable de mitoses.

Ainsi était démontrée la qualité essentielle de l'extrait embryonnaire : la cyto-activité.

En fait, CARNOT eut le grand mérite de penser à tirer parti de l'extraordinaire potentialité de prolifération tissulaire que représente l'embryon et d'en tenter l'application à la croissance de tissus différenciés et étrangers.

Il découvrait ce faisant l'embryothérapie et en fondait les bases expérimentales.

Dans ses publications successives, CARNOT étudie l'activité de l'extrait d'embryon sur la croissance et la réparation tissulaires, en tirant des conclusions intéressantes en thérapeutique :

— Comparant l'action de l'extrait embryonnaire et de vitamines ou d'extraits d'organes adultes sur la régénération caudale de tétards normalement nourris, il montre que c'est l'extrait embryonnaire qui donne les meilleurs résultats.

— Il démontre également l'action de ces extraits sur la croissance générale en comparant l'effet de leur adjonction à la ration de tétards

carencés à celui de vitamines et d'extraits d'organes adultes, comme précédemment.

Les résultats par rapport aux témoins sont les suivants :

— Croissance accélérée (34 mm. au lieu le 21)

— Métamorphose très accélérée,

— Mortalité nulle.

— Des résultats du même ordre ont été notés pour le développement de rats carencés recevant de l'extrait embryonnaire de poulet.

Evoquant la nature des substances responsables de cette activation de la croissance et de la prolifération cellulaire, CARNOT constate :

« La plupart ne sont pas connues chimiquement... A ces substances, nous avons appliqué le nom générique de Cytopoïétines ».

Il faut noter que dans toutes ces expériences, CARNOT utilisait un extrait frais, venant d'être préparé.

2° Les travaux de CARREL.

Reprenant les travaux de CARNOT, CARREL, dont le nom évoque plus volontiers l'embryothérapie, eut le mérite de les appliquer à un domaine nouveau : la culture de tissus.

Cette technique jusque là très difficile, voire impossible, connut grâce à l'introduction d'extrait embryonnaire frais dans les cultures, un essor considérable.

Sur le plan thérapeutique, CARREL apporte des conclusions voisines de celles de CARNOT : les extraits embryonnaires sont des facteurs de croissance et de multiplication cellulaire, d'où leur application à la cicatrisation.

Il met également en évidence un autre mode d'action :

La sensibilisation des tissus récepteurs aux hormones, en déterminant l'apparition d'une action virilisante sur la crête d'un chapon par apport d'extrait embryonnaire, dans lequel, rappelons-le, on n'a pu retrouver la présence d'androgènes.

CARREL, comme CARNOT, utilisait un extrait récemment préparé, et les biologistes qui l'ont suivi ont dû jusqu'à une époque récente se conformer à cette obligation sous peine de voir échouer les cultures de tissus ; devant avoir en permanence des œufs frais incubés pour entretenir ces cultures.

3° Expérimentation clinique.

CH. RICHET, qui emploie pour la première fois le terme d'embryothérapie, signale en 1933-34 des applications cliniques de l'effet de stimulation générale de l'extrait d'embryon de poulet, dues à P. ROSENTHAL.

L'auteur insiste également sur la nécessité de n'employer que des embryons vivants en préparations de moins de 48 heures.

II. — L'insuccès des applications thérapeutiques.

On est frappé de constater que des données expérimentales aussi autorisées n'aient abouti dans l'ensemble qu'à des résultats thérapeutiques insuffisamment constants pour être retenus.

C'est que tous ces travaux, tant *in vitro* qu'*in vivo*, sur l'animal ou sur l'homme, conduisent à une même conclusion :

L'activité dûment constatée des extraits embryonnaires n'est obtenue qu'à partir de préparations fraîches, ce qui pose le problème de :

1° *La conservation des extraits embryonnaires.*

En effet, aucun extrait aqueux ou alcoolique ne conservait réellement la cyto-activité, l'extrait total lui-même la perdant en quelques jours malgré la conservation en chambre froide.

Toutes les techniques de conservation méconnaissant ce fait ne pouvaient donc qu'aboutir à déconsidérer l'embryothérapie.

Il fallait donc découvrir des

2° *Techniques de préparation nouvelles.*

C'est la nécessité d'obtenir, pour passer du stade expérimental au stade d'utilisation pratique, des extraits sous une forme simple et longtemps conservable, mais présentant à tout moment les propriétés intégrales de l'extrait frais qui a conduit à utiliser la lyophilisation, ouvrant la voie à l'embryothérapie moderne.

III. — *Les extraits embryonnaires modernes.*

1° C'est P. FALIU qui introduisit en France la lyophilisation de l'extrait embryonnaire, montrant que l'échec de l'embryothérapie était dû à l'absence de conservation de ses principes ; et que seule, la lyophilisation était capable d'assurer cette conservation.

Cette technique, encore récente, qui consiste à congeler brusquement à basse température la substance à traiter (pour éviter la formation de micro-cristaux responsables de lésions cellulaires et moléculaires), puis à sublimer directement l'eau congelée par déshydratation sous vide, est actuellement utilisée chaque fois qu'on se propose de conserver des principes actifs biologiques fragiles ou instables.

« La lyophilisation assure une si parfaite conservation qu'elle a pu être appliquée à des micro-organismes vivants :

Bactéries, levures lyophilisées, retrouvent par simple rehydratation toute leur vitalité.

Appliquée à la conservation de l'extrait embryonnaire, la lyophilisation a définitivement résolu ce problème », dit FALIU qui réussit ainsi à obtenir un extrait lyophilisé conservant la cyto-activité.

2° BENASSY a appliqué l'action cicatrisante de l'extrait lyophilisé de poulet au traitement des escarres des paraplégiques, ainsi que : BERGOGNE, dont il a inspiré la thèse ; MERLE D'AUBIGNE ; RAMADIER.

3° L. BINET, enfin, qui s'est depuis longtemps intéressé à l'embryothérapie, rapportant l'expérience de virilisation du chapon, de CARREL, a étudié son action par voie générale :

— D'abord un extrait embryonnaire de poulet, avec C. BETOURNE ; constatant à la suite de son administration chez un certain nombre de vieillards, un effet heureux de stimulation générale : amélioration

certaine de l'état psychique, de la force musculaire, et, dans un cas, de la vitesse de cicatrisation d'un ulcère de jambe.

— Plus récemment, un extrait embryonnaire lyophilisé de bovidé, avec FR. COTTENOT, JERAMEC TCHERNIA, aboutissant à des conclusions semblables, rapportées aussi par :

— BOURLIERE, qui a également effectué des travaux avec un autre extrait embryonnaire de bovin et souligne l'intérêt de l'embryothérapie dans le domaine de la stimulation générale, par rapport à d'autres médications plus anciennes.

Nous nous bornerons, quant à nous, à étudier le pouvoir cicatrisant de l'extrait embryonnaire lyophilisé de poulet en application locale.

CHAPITRE III

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Jusqu'à une date récente, il n'était pas possible de faire l'étude pharmacologique de l'activité des extraits d'embryons ; les extraits classiques perdant rapidement leur cyto-activité, comme nous l'avons vu, ne pouvaient par conséquent être testés.

Par ailleurs, cette étude pharmacologique est rendue difficile par l'absence d'isolement d'un principe actif, qui élimine le dosage chimique d'un corps déterminé.

Cependant, actuellement, certains extraits lyophilisés conservant la cyto-activité, il est assez aisé de l'apprécier en cultures de tissus.

D'autre part, les techniques de séparation des acides aminés par électrophorèse et surtout chromatographie, permettent d'apprécier leur richesse en acides aminés, qui semble un facteur essentiel d'activité.

Nous allons donc définir le mieux possible le produit que nous avons utilisé ; nous exposerons ensuite les méthodes de vérification de la cyto-activité, et enfin, nous ferons une étude détaillée de ses acides aminés.

I. — *Définition de l'extrait embryonnaire utilisé dans ce travail.*

Il s'agit d'un extrait total lyophilisé d'embryon de poulet Leghorn de onze jours.

1° Choix de l'espèce animale.

C'est pour des raisons précises que l'embryon de poulet a été choisi :

L'expérience a montré que les propriétés cytopoïétiques de l'embryon ne sont pas influencées par l'espèce de l'animal.

Ainsi donc, tous les embryons sont théoriquement valables, mais ils doivent répondre à une condition impérative :

L'expérience a en effet également montré que les qualités acti-

vatrices, présentes chez tout embryon, varient notablement avec son âge et paraissent être à leur maximum au stade du développement ectodermique.

Les embryons doivent donc être prélevés à ce moment précis.

Il était donc souhaitable d'utiliser un matériel dont on pût suivre l'évolution avec précision, comme c'est le cas pour l'œuf de poule

2° Durée d'incubation :

D'autre part, la brièveté de l'incubation du poulet, comparée à celle d'autres animaux, présente en elle-même un avantage important en simplifiant la surveillance de cette incubation, qui peut être suivie très aisément du début jusqu'à la fin, le prélèvement pouvant être effectué avec précision à la 264^{me} heure.

C'est en effet à cet âge, où les tissus sont encore à l'état embryonnaire, dépourvus de spécificité et où la totalité des amino-acides du jaune d'œuf a été transférée dans l'embryon, que la cyto-activité est à son maximum chez le poulet, au lieu du 4^{me} mois chez la vache, par exemple.

De même, l'autonomie totale de l'œuf concourt à la précision et à la simplification des opérations, qui sont toutes effectuées en laboratoire, du début de l'incubation au prélèvement de l'embryon, très rapidement réalisable, ce qui permet une préparation immédiate et entièrement aseptique de l'extrait.

Enfin, le poulet permet aisément l'obtention d'une race génétiquement pure, d'un élevage exclusivement consacré à la production d'embryons effectué par conséquent dans des conditions aussi constamment identiques que possible.

C'est en raison de ces avantages qui tendent tous à rendre constantes les propriétés de l'extrait que l'embryon de poulet a été choisi.

3° Préparation.

Nous avons vu que l'extrait embryonnaire frais perd rapidement ses propriétés que seule la lyophilisation lui conserve, tout en concentrant la préparation.

Voici les principales phases de préparation de celui que nous avons utilisé :

Après vérification de leur fraîcheur, les œufs provenant d'un élevage spécial de poules Leghorn alimentées naturellement et soumises à un contrôle vétérinaire permanent, sont placés dans un incubateur électrique, en atmosphère conditionnée, stérilisée par suroxygénation et ozonisation, humidifiée à 60-70%.

L'incubation est arrêtée à la 264^{me} heure et les embryons sont traités dans l'heure qui suit :

Le prélèvement est effectué en chambre stérile, où les œufs pénètrent par un sas, et où ils sont passés à l'alcool éthylique, puis ouverts au moyen d'une coupe-œufs stérilisé.

Les embryons, extraits par la tête, sont placés dans le bol d'un broyeur stérile, qui traite plusieurs embryons à la fois et donne un suc embryonnaire qu'on répartit aseptiquement dans des ampoules-bouteilles stériles où il va être lyophilisé :

Le suc embryonnaire, réparti sur les parois des ampoules par rotation, est d'abord congelé en quelques secondes par immersion

dans un mélange de neige carbonique et d'acétone à -80° , température qui s'est révélée expérimentalement la plus favorable.

Après stockage vertical dans des récipients cylindriques en verre obturés par une capsule de caoutchouc, entreposés en frigorifique à -30° , la lyophilisation proprement dite est effectuée dans des appareils dits « à joints multiples » où l'eau congelée est éliminée sur place par sublimation sous vide au cours de laquelle le réchauffement des couches congelées est effectué uniquement par rayonnement ; les ampoules étant obturées au chalumeau à la fin de l'opération.

L'extrait embryonnaire, prêt à être utilisé, se présente alors sous forme d'une poudre jaune très fine, anhydre et non hygroscopique.

Cette préparation spéciale ayant pour but de maintenir l'activité cyto-poïétique de l'extrait, celle-ci doit être contrôlée après lyophilisation.

II. — Vérification de la cyto-activité.

Comme nous le notions plus haut, aucun principe totalement actif n'ayant pu être isolé, le seul moyen de contrôler *in vitro* l'activité cytopoïétique de l'extrait consiste à étudier son influence sur la reproduction cellulaire en culture de tissus.

Deux techniques peuvent être utilisées :

1° La méthode de la goutte pendante.

Elle consiste à comparer l'action du suc embryonnaire frais et du suc lyophilisé sur un tissu en culture :

Une fraction de tissu est mise en culture dans un milieu-témoin contenant du suc frais ;

Une fraction identique est mise en culture dans un milieu contenant du suc lyophilisé, rehydraté et convenablement dilué pour comparaison avec le suc frais.

La croissance cellulaire s'effectue à partir de l'explant et peut être mesurée.

On note après 72 heures l'indice relatif de croissance :

Il est de 6 pour le suc frais,

8 pour le suc lyophilisé.

La conservation ne semble donc pas avoir altéré la cyto-activité ; l'extrait lyophilisé paraissant même légèrement plus actif.

Mais en fait, cette méthode n'est pas très précise. Plus rigoureuse est :

2° La méthode de SULHECCO et VOGT ;

qui comporte une numération cellulaire et permet une véritable mesure de l'activité du matériel utilisé :

Elle consiste à étudier la prolifération de cellules isolées, cultivées en milieu liquide en présence d'extrait embryonnaire.

Le tissu utilisé est un embryon total de poulet âgé de 11 jours, mais dont les cellules sont isolées par trypsination.

L'extrait embryonnaire est préparé de la façon suivante :

Le contenu sec d'une ampoule, correspondant à 1 mml. d'extrait frais, est dissous dans l'eau bidistillée et est pris pour base 1 dans

les dilutions ultérieures qui sont effectuées dans le milieu synthétique de PARKER type 199.

Les cellules isolées sont également cultivées en milieu PARKER 199.

Après 3 jours d'incubation, des cultures de cellules en nombre égal sont mises en contact avec 3 types de milieux :

A. Milieu témoin :

— milieu synthétique Parker type 199	90%
— sérum de poulain	10%

B. Milieu à l'extrait embryonnaire 1 %

— milieu synthétique	89%
— sérum de poulain	10%
— extrait embryonnaire lyophilisé	1%

C. Milieu à l'extrait embryonnaire 10 %

— milieu synthétique	80%
— sérum de poulain	10%
— extrait embryonnaire lyophilisé	10%

Après une semaine de culture, les noyaux sont dénombrés par la méthode de numération de SANDFORT et COLT, ce qui permet de calculer avec précision l'indice caryocinétique.

Les résultats sont les suivants :

A. Milieu témoin	126.000 Noyaux/mml.
B. Milieu à 1%	330.000 Noyaux/mml.
C. Milieu à 10%	850.000 Noyaux/mml.

Ces résultats montrent que la multiplication cellulaire, dans un milieu donné, est environ 3 fois plus importante en présence d'extrait embryonnaire dilué à 1 % qu'en son absence. Elle est environ 7 fois plus importante en présence d'extrait dilué à 10 %.

D'autre part, à aucun moment, les cellules n'ont présenté de surcharge ou de dégénérescence graisseuse, et jusqu'à la fin de l'expérience, elles ont eu l'apparence d'une bonne santé.

Cette expérience semble donc démontrer nettement la persistance de l'activité cytopoïétique de l'extrait après lyophilisation.

Mais une autre constatation doit être faite : l'extrait dilué à 1% multiplie la croissance par 3 environ, et l'extrait dilué à 10% par environ 7 seulement.

L'activité de l'extrait embryonnaire paraît donc relativement plus importante aux grandes dilutions.

C'est là une notion dont il faudra tenir compte dans l'expérimentation clinique, où on aura intérêt à utiliser de faibles concentrations, de façon discontinue.

Cependant, ces techniques n'éclairent aucunement le mode d'action de l'extrait d'embryon. C'est pourquoi a été effectuée une étude analytique ;

III. — *Etude des acides aminés de l'extrait embryonnaire.*

Nous avons vu à plusieurs reprises que toutes les tentatives classiques d'isolement des principes actifs de l'extrait embryonnaire ont abouti à des échecs.

Cependant la comparaison de son action avec celle de divers milieux synthétiques ou naturels riches en acides aminés dont on sait l'importance dans la réparation tissulaire, et qui doivent être normalement présents dans l'embryon, a fait penser qu'un rôle pouvait leur être dévolu dans l'activité cytopoïétique de cet extrait.

C'est la raison pour laquelle la composition en acides aminés de l'extrait embryonnaire a été particulièrement étudiée par BIZERTE à qui nous empruntons l'essentiel de ce qui suit.

1° Les Techniques.

Cette étude a été faite au moyen de l'électrophorèse sur papier et de la chromatographie bidimensionnelle, également sur papier.

Les acides aminés libres et combinés sous forme d'oligopeptides ont été isolés de l'extrait embryonnaire à l'aide d'une résine échangeuse de cations (résine type polystyrène sulfonée, AMBERLITE IR 120). Leur élution est réalisée par l'ammoniaque 2 N.

C'est la solution concentrée qui en résulte, ne contenant plus de substances minérales, après élimination de l'ammoniaque par ventilation, qui est étudiée.

L'étude a été effectuée d'une part directement sur cette solution : d'autre part, après hydrolyse totale par l'acide chlorhydrique.

A) L'Electrophorèse sur papier :

On en connaît la technique : Elle consiste à étudier la migration sur une bande de papier imprégnée de solution-tampon, de molécules organiques soumises à l'action d'un champ électrique et aux effets de surface dûs au papier lui-même.

La migration des acides aminés est commandée par l'ionisation de leurs fonctions amine ou acide.

Leur position après l'opération est fonction de la charge, de la taille, de la forme des molécules. Elle est révélée après traitement par des colorants électifs sous forme de taches dont un dispositif photométrique donne une évaluation quantitative.

Elle a été réalisée ici sur papier d'Arches 304 en tampon pyridine-acide acétique de ph. 3,9 sous 200 volts, pendant 6 à 8 heures dans un appareil type DURRUM.

Après une coloration standardisée à la ninhydrine, l'intensité de chaque sommet est évaluée par densitométrie directe de la bande d'électrophorèse (densitomètre PHOTOVOLT équipé d'un filtre vert à 530 micro-mus).

B) La chromatographie bidimensionnelle :

Il s'agit de chromatographie de partage sur papier dont le principe est également bien connu. C'est la discrimination de substances par les différences de leur vitesse de migration au sein d'un système liquide comportant 2 phases : une phase stationnaire et une phase

mobile, généralement organique, progressant par capillarité sur le papier filtre qui constitue le support.

Les substances à étudier progressent avec la phase mobile d'une façon variable, essentiellement avec leur solubilité relative entre les deux phases.

On a ainsi une séparation très fine qui se manifeste au moyen de réactifs appropriés sous la forme de taches (spots), après arrêt de la progression et séchage du papier.

Le rapport du déplacement de la substance à celui de la phase mobile est appelé Rf.

La technique bidimensionnelle consiste à faire migrer sur le même papier, successivement et dans des directions perpendiculaires, 2 phases mobiles différentes.

Cette méthode, surtout utilisable pour la séparation des corps organiques d'une série homologue, s'applique particulièrement bien à l'étude des acides aminés.

Elle a été réalisée ici avec les mélanges suivants :

Butanol - Acide acétique - Eau = 4-1-5, pour la première dimension

Phénol-Eau en atmosphère d'ammoniaque (0,3 %), pour la deuxième dimension.

2° Les résultats.

Il faut d'abord remarquer que l'extrait embryonnaire contient encore après l'enlèvement des acides aminés des substances organiques ; notamment des protéines, des oses (glucose et galactose), des formes combinées d'acides aminés à caractère acide, riches en acide glutamique et en acide aspartique

— Avant hydrolyse.

A) L'Electrophorèse :

Sépare les acides aminés en quatre groupes principaux :

- a) Acide aspartique ;
- b) Acide glutamique ;
- c) Acides aminés neutres ;
- d) Acides aminés basiques (lysine, arginine, histidine) ;

les sommets de l'acide glutamique et des acides aminés neutres étant les plus importants.

On note également la présence de Béta-alanine et d'acide Gamma-aminobutyrique.

B) La Chromatographie :

Précise ces données :

Elle montre l'importance de l'acide glutamique, des acides aminés basiques, du glycocolle, de l'alanine, valine, leucine.

Encore notables sont : l'acide aspartique, la sérine, la thréonine, la tyrosine, la phénylalanine et la proline.

Enfin on note la Béta-alanine, les acides Alpha et Gamma-aminobutyriques, et de l'hydroxyproline libre en quantité appréciable.

La réaction d'Ehrlich est très faiblement positive ; mais d'autres

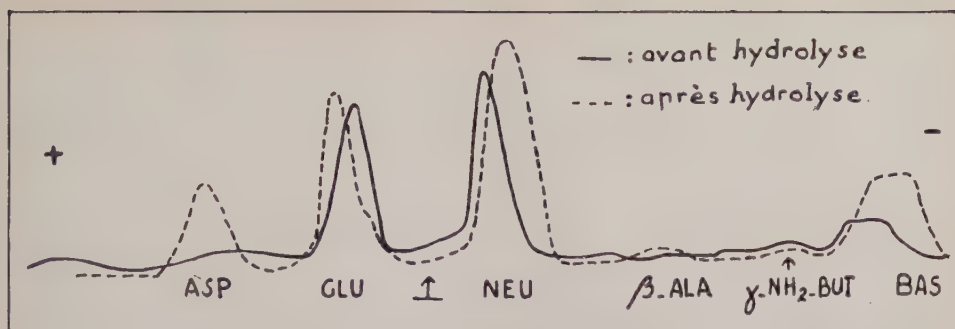


Fig. n° 1. — *Electrophorèse.*

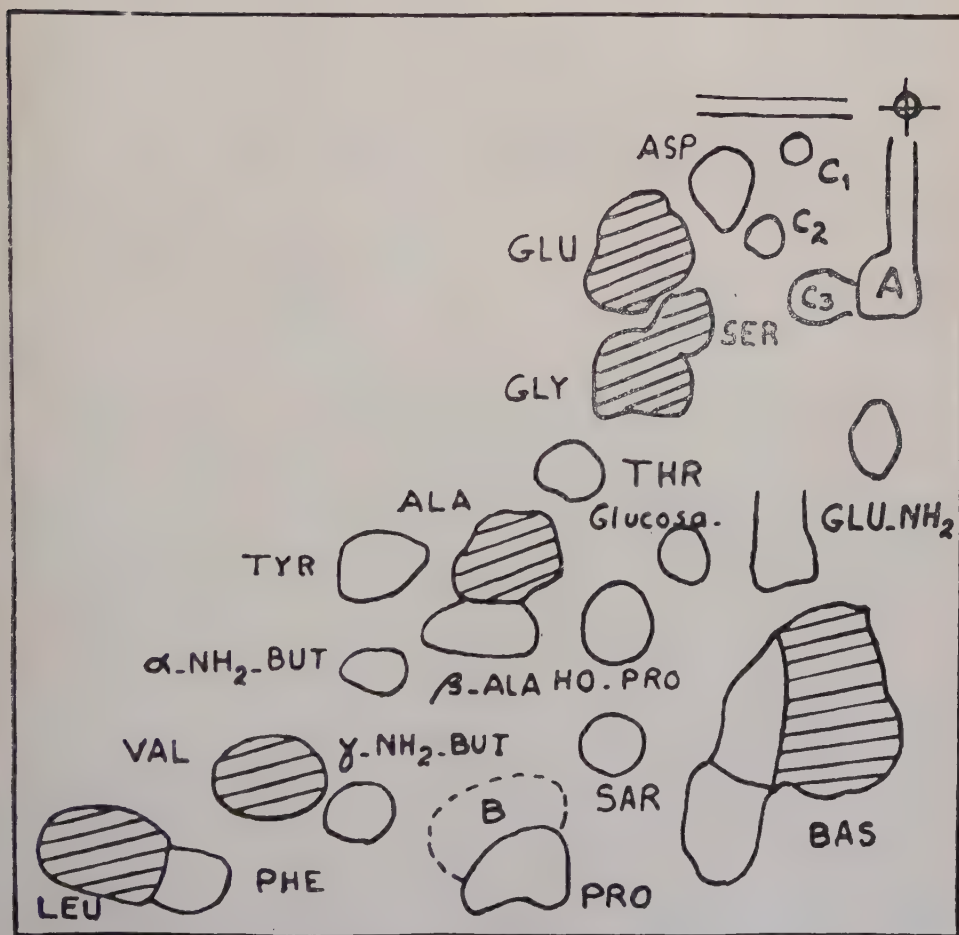


Fig. n° 2. — *Chromatogramme bidimensionnel avant hydrolyse.*

techniques de coloration ont permis de mettre en évidence une quantité notable de tryptophane.

Mais de plus on trouve des corps à caractère amino-acide sous forme de combinaisons assez simples :

- Sucres aminés (Glucosamine) ;
- Sarcosine ou méthylglycocolle ;
- Glutamine (amide de l'acide glutamique) ;

— Des zones non précisées, qui, après oxydation de l'extrait par l'eau oxygénée à 110 volumes, se rassemblent en une seule tache qui répond à l'acide cystéique ;

— Des taches anormales dont on a voulu préciser la signification par hydrolyse.

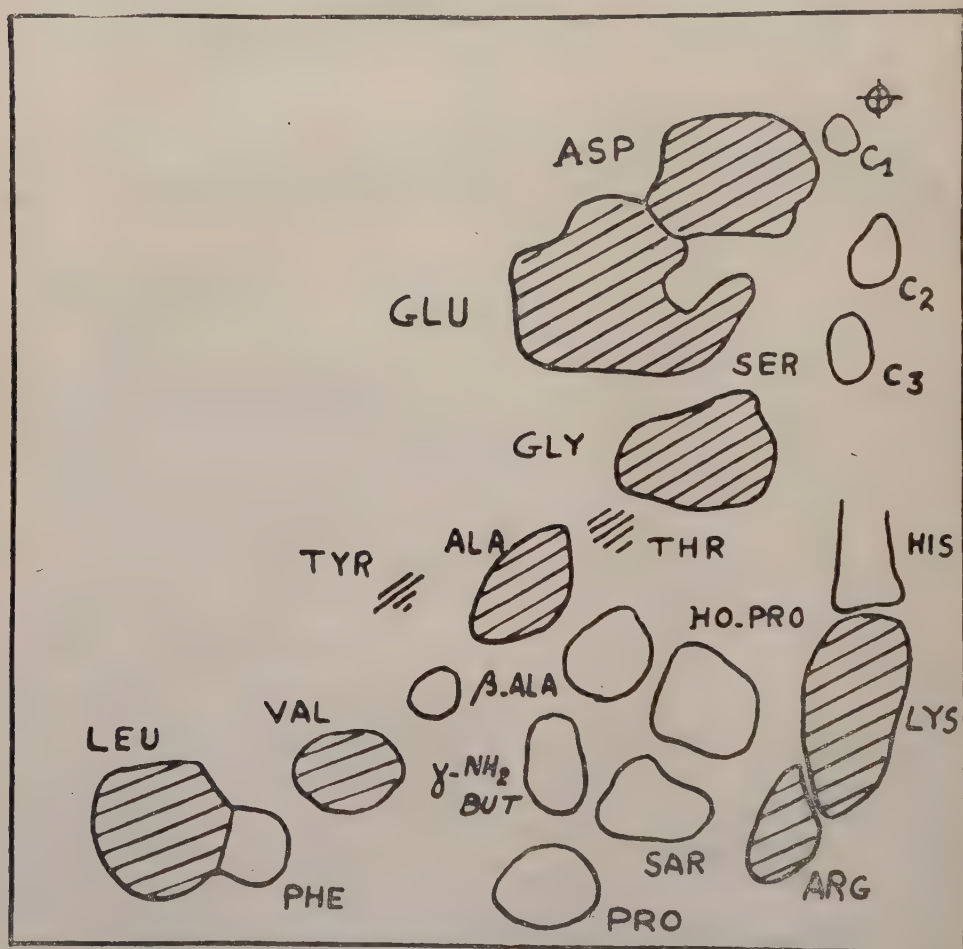


Fig. n° 3. — Chromatogramme bidimensionnel après hydrolyse.

Les abréviations suivantes, communes aux figures n°s 1, 2 et 3, ont été utilisées :

ASP : acide aspartique ; GLU : acide glutamique ; NEU : acides aminés neutres ; ALA : alanine ; NH₂-BUT : acide aminobutyrique ; BAS : acides aminés basiques (lysine, arginine, histidine) ; SER : sérine ; GLY : glycocolle ; THR : thréonine ; TYR : tyrosine ; GLUCOSA : glucosamine ; GLU-NH₂ : glutamine ; HO-PRO : hydroxyproline ; SAR : sarcosine ; PRO : proline ; VAL : valine ; PHE : phenylalanine ; LEU : leucine.

— Après hydrolyse.

Il faut distinguer l'hydrolyse partielle, destinée à préciser la signification des taches anormales présentes sur le chromatogramme simple, et l'hydrolyse totale de l'extrait destinée à fragmenter les oligopeptides banaux qui accompagnent les acides aminés après passage sur la résine.

— L'hydrolyse partielle.

Une des zones anormales correspond au glutathion :

En effet, après élution de cette zone localisée sur plusieurs chromatogrammes bidimensionnels, et hydrolyse totale de cet éluat, on peut identifier, également par chromatographie, ses 3 acides aminés constituants (glycocolle, cystine, acide glutamique).

Une autre zone correspond également à une forme combinée d'acides aminés qui n'a pu être identifiée.

Le traitement de cette zone par la même méthode que précédemment, n'a permis de déceler qu'un acide aminé basique ; vraisemblablement la lysine.

— L'hydrolyse totale de l'extrait embryonnaire.

Elle a été réalisée par traitement de l'éluat primitif par l'acide chlorhydrique 5,6 N, pendant 24 heures, à 105° ; l'acide chlorhydrique étant soigneusement éliminé par évaporation sous pression réduite.

A) *L'Electrophorèse* :

Montre une augmentation nette des divers groupes d'acides aminés, portant plus particulièrement sur l'acide aspartique et les acides aminés basiques.

B) *La Chromatographie* :

Corroborer ces faits :

On note une augmentation notable de l'acide aspartique et une individualisation plus nette de la lysine, l'arginine, l'histidine.

Le glycocolle et l'hydroxyproline sont également très augmentés.

Il en est de même de la sarcosine (méthylglycocolle), par suite de l'hydrolyse de la créatinine qui accompagne les acides aminés.

Par ailleurs, quelques acides aminés sont en diminution (sérine, thréonine, tyrosine), du fait d'une hydrolyse partielle.

Enfin, l'oxydation par l'eau oxygénée de cet hydrolysats révèle la méthionine sous forme de méthionine-sulfone et de méthionine-sulfoxyde.

IV. — EN CONCLUSION :

Cette étude pharmacologique montre que l'extrait embryonnaire possède *in vitro* une action cyto-poïétique notable, qui persiste après lyophilisation, qu'il est particulièrement riche en acides aminés : Il contient pratiquement tous les acides aminés indispensables, et notamment ceux de la croissance (Lysine, phénylalanine, thréonine, leucine, arginine).

Ces acides aminés, en grande partie libres, et associés dans un rapport optimum d'utilisation, ne sont pas modifiés par la lyophilisation, leur molécule n'étant pas scindée.

Cependant, 2 faits évoquent, en plus de l'apport matériel de ces acides aminés, l'existence d'une action particulière, peut-être d'ordre enzymatique :

— Cet extrait possède sur les cultures de tissus une action bien supérieure à celle des autres milieux aux acides aminés, même enrichis ;

— Il n'y aurait pas de variation notable du poids de ces acides aminés lors de leur transfert du jaune d'œuf à l'embryon.

Mais cette activité cyto-poïétique, prouvée *in vitro*, est-elle retrouvée sur le vivant ?

L'étude expérimentale a été effectuée pour répondre à cette question.

CHAPITRE IV

ETUDE EXPERIMENTALE

I. — *La méthode.*

L'étude systématique de l'activité cytopoïétique de l'extrait embryonnaire ne peut être menée chez l'animal que sur des plaies expérimentales, comme l'avait fait CARNOT.

Mais, d'une façon générale, cette méthode présente des inconvénients :

1° Inconvénients des plaies expérimentales.

C'est essentiellement la difficulté de comparaison des résultats d'un sujet à l'autre, pour deux raisons principales :

A) On sait l'importance du facteur individuel en pathologie, d'une part :

Des lésions identiques chez des sujets apparemment comparables ont une évolution spontanée variable avec les possibilités de l'organisme atteint.

C'est la notion bien connue du terrain qui s'applique particulièrement, comme le montre l'observation quotidienne, à la réparation épithéliale dont les variations sont d'autant plus manifestes qu'elles sont directement visibles.

Si certains éléments peuvent parfois faire prévoir les modalités réactionnelles, chez l'homme, dans des cas assez grossiers, cette appréciation est en règle impossible, surtout chez un sujet sain, à plus forte raison s'il s'agit d'un animal.

B) D'autre part, l'appréciation des lésions et de leur évolution comporte de la part de l'observateur un élément subjectif dont l'importance peut être accrue par la dispersion dans le temps et l'espace.

2° Choix de la lésion.

Les considérations précédentes ont guidé le choix de la lésion utilisée dans cette expérience :

On s'est adressé à des

— Brûlures de la cornée du lapin.

Elles ont été effectuées simultanément sur les deux yeux, de façon aussi identique que possible, d'intensité croissante.

Un seul œil a été traité.

— Avantages :

Cette technique présente en effet un certain nombre d'avantages :

A) Elle apporte une certaine objectivité à l'expérience :

— L'appréciation des lésions et de leur évolution est facilitée par leur proximité et leur symétrie.

— Cette évolution, variable avec l'animal, est ici comparable, puisque c'est le même tissu, sur un même organisme, qui réagit.

B) Elle permet également d'en préciser l'interprétation, en limitant l'expérience à la simple action de l'extrait embryonnaire, par élimination de certains facteurs gênants :

— Il n'y a pas de lèchage de la plaie par l'animal, ce qui élimine une éventuelle action de la salive,

— De ce fait, et de la localisation oculaire des lésions, découle la possibilité de supprimer le pansement dont la présence peut apporter en elle-même des modifications difficiles à apprécier.

— Enfin, la rapidité de cicatrisation des lésions cornéennes rend l'expérience facile à suivre, concourant ainsi à sa précision.

II. — Les expériences.

Elles ont été réalisées par PAYCHA qui nous a donné ses résultats dans une communication personnelle, non publiée.

1° Tolérance.

Il convient d'abord d'étudier l'éventuelle action de l'extrait embryonnaire sur l'œil sain.

Cette étude a été effectuée sur des lapins normaux, n'ayant subi aucun traitement, notamment analgésique.

— Les uns ont reçu directement sur l'œil la poudre d'extrait embryonnaire à la sortie de l'ampoule.

La seule réaction a été une légère injection conjonctivale, d'origine mécanique.

— D'autres ont reçu des instillations répétées toutes les 5 minutes pendant une heure, d'une solution extemporanée du contenu sec d'une ampoule dans 10 cm³ de serum isotonique.

Ces instillations n'ont entraîné aucune modification.

— D'autres encore ont reçu des injections sous-conjonctivales de cette solution, technique employée pour les expériences proprement dites.

Dans un cas, on note l'apparition de vaisseaux conjonctivaux légers. Cet aspect paraît en rapport avec l'excitation mécanique par distension, due au volume injecté.

Dans les autres cas on ne note aucune réaction.

L'application de l'extrait embryonnaire n'entraîne donc pas de modifications sensibles de l'aspect de l'œil, et semble bien tolérée.

2° Technique.

A) Après cocaïnisation, cinq lapins ont été brûlés de façon identique aux deux yeux.

a) Le premier lapin a été brûlé légèrement, la lésion n'intéressant que l'épithélium.

b) Le deuxième a été brûlé plus sévèrement et la lésion intéresse la partie antérieure du parenchyme.

c) La brûlure du troisième lapin est encore plus profonde.

Deux autres lapins ont été également brûlés, de façon à effectuer une étude histologique.

B) Les lapins ont reçu dans le secteur supérieur de l'œil une injection sous-conjonctivale de la solution d'extrait embryonnaire à raison d'une ampoule pour 10 cm³ de serum isotonique.

C) L'évolution des plaies a été suivie par l'observation directe, et la lampe à fente.

elles ont été photographiées une minute après la brûlure ; puis à la première heure, à la sixième heure, et à la vingt-quatrième heure.

Rappelons l'étude histologique sur 2 cas.

3° Résultats.

A) Cliniquement :

a) Premier lapin : la cicatrisation est rapide et dès le premier jour, la lésion est presque guérie.

La différence d'évolution est surtout sensible vers la sixième heure.

A la lampe à fente, on note à partir de la cinquième heure :

— Une diminution de l'œdème de l'œil traité,

— Une épithélialisation plus rapide.

b) Deuxième lapin : la différence est ici aussi surtout sensible à la sixième heure :

— On voit nettement que l'œdème parenchymateux est moins étendu dans l'œil traité.

— A la 24^e heure, on note l'existence d'un leucome sur les deux yeux.

Cependant, ce leucome est moins important pour l'œil traité.

c) Troisième lapin : Du fait de la gravité de la brûlure, au bout de 24 heures, l'aspect est encore celui d'un œil malade :

— Il existe un leucome bilatéral ; là encore, il est nettement moins étendu dans l'œil traité.

B) Etude histologique :

Deux lapins ont été sacrifiés à la 3^e et à la 7^e heures, et les cornées prélevées.

La cornée traitée présente une épithélialisation plus importante que la cornée témoin. Cette épithélialisation est plus régulière.

Le parenchyme en est moins infiltré.
Il n'a pas été trouvé d'hyperactivité mitotique nette, comme pouvait le laisser supposer l'aspect clinique.

III. — *Conclusions.*

Ces résultats montrent que :

A) L'injection sous-conjonctivale de la solution d'extrait embryonnaire est bien tolérée.

B) Elle présente sur les brûlures les actions suivantes :

- Epithélialisation plus rapide ;
- Epithélialisation plus régulière ;
- Infiltration œdémateuse du parenchyme plus discrète.

Le nombre d'animaux en expérience est relativement faible (5). Il est insuffisant pour entraîner une interprétation statistique.

Mais les conclusions de ces expériences semblent néanmoins valables du fait de l'élimination du facteur individuel par l'étude des deux yeux sur le même animal.

Cependant, elles ne peuvent être appliquées d'emblée à l'homme :

- Il s'agit d'un cas particulier : brûlure oculaire.
- Il s'agit de lésions expérimentales, n'ayant que d'assez lointains rapports avec la réalité.
- Le mode d'application de l'extrait embryonnaire est différent, pour les besoins de l'expérience.
- Enfin, il est bien connu que des conclusions valables chez l'animal ne le sont pas forcément chez l'homme.

C'est pourquoi, après cette étude expérimentale, étape indispensable, s'impose une étude clinique.

CHAPITRE V.

ETUDE CLINIQUE

L'expérimentation clinique de cet extrait embryonnaire lyophilisé en application locale a été effectuée sur les principales lésions posant le problème de la réparation cutanée :

Escarres, ulcères de jambe, brûlures, 2 plaies post-opératoires.

I. — *Les escarres.*

1° Le problème des escarres.

Les escarres, complication du decubitus ou même de la position assise prolongée, apparaissent aux points de pression continue sur une zone cutanée, sus-jacente à une saillie osseuse.

Elles surviennent notamment chez les paraplégiques où elles sont favorisées par le choc médullo-sympathique, la perte habituelle de la sensibilité, l'incontinence d'urines et des matières, et toutes les causes de macération.

Elles constituent chez ces malades le problème majeur dont dépend en fait toute l'évolution ultérieure.

Malgré l'institution de plus en plus fréquente du traitement préventif précoce et bien conduit (essentiellement : changements de position fréquents), qui doit en empêcher l'apparition, elles sont encore malheureusement fréquentes.

Il était donc intéressant d'étudier l'action d'une thérapeutique cicatrisante sur ces lésions.

Mais, comme le montre clairement BERGOGNE, qui les a bien étudiées dans sa thèse, inspirée par BENASSY (« Les escarres des paraplégiques et leur exérèse chirurgicale ») ;

les escarres ne sont pas toutes semblables et il convient de distinguer totalement :

— D'une part, les escarres

sacrées, mais aussi talonnières, prérotuliennes, rétropéronnières, dorsales, iliaques...,

apparaissant en regard de vastes surfaces osseuses superficielles, larges pertes de substance cutanée, dont la gravité vient du terrain sur lequel elles évoluent ;

— D'autre part, les escarres

fessières ou mieux ischiatiques, et trochantériennes,

qui ne sont pas de simples pertes de substance cutanée, car, apparaissant en face de saillies osseuses, elles constituent de véritables hygromas ouverts et infectés, pour lesquels le problème est de chirurgie profonde, le temps cutané étant accessoire du fait de la faible importance habituelle de l'orifice.

Cette distinction importante est confirmée par l'évolution sous l'influence du traitement.

Cette thèse contient un nombre important d'observations d'escarres, d'où nous extrayons celles où cette évolution a été particulièrement rapportée ; toutes les escarres ayant été d'emblée traitées médicalement.

Pour la commodité de la lecture, nous avons groupé ces observations dans le tableau I où sont résumées la nature et l'évolution de ces lésions.

Nous discuterons ensuite brièvement les résultats du traitement.

2° Les observations.

A) Conduite du traitement :

Un traitement général est mis en œuvre, comprenant les soins généraux, le régime alimentaire, semblables chez tous les malades ; et éventuellement, des stimulants, constitués exclusivement par des extraits de foie classiques ou de l'extrait embryonnaire lyophilisé per os.

Nous nous intéresserons uniquement au traitement local, qui entre seul dans le cadre de ce travail, effectué à l'aide d'extrait embryonnaire de poulet lyophilisé en poudre :

La surveillance de l'évolution des escarres par des calques dessi-

nés chaque semaine et pesés, a montré que les résultats les plus satisfaisants étaient obtenus en changeant la thérapeutique tous les jours et en alternant les traitements anti-infectieux et cicatrisant, utilisé ainsi à faible dose, ce qui confirme les données de l'expérimentation *in vitro* ; ce qui a conduit à adopter en règle générale un cycle du type suivant :

— Lavage au serum hypertonique ; excision des débris tissulaires sphacelés ;

— Antibiotique ou ammonium quaternaire ;

— Extrait embryonnaire lyophilisé ;

— Poudre polyvitaminique.

Tous les pansements sont effectués avec des précautions d'asepsie chirurgicale ; l'escarre est notamment lavée au serum physiologique avant l'application d'antibiotique ou d'extrait embryonnaire.

B) Observations.

Outre le tableau I,

nous exposerons deux observations, particulièrement démonstratives :

a) CREM...

Le 7 Août 1953 : accident de montagne.

— Fracture du rachis D4-D5 avec section médullaire complète au niveau de D4 ;

— Fracture du crâne avec embarrure frontale.

Du fait de l'absence de récupération neurologique,

Le 27 Août 1953 : laminectomie.

Dans les suites opératoires, la malade est très choquée. Elle est laissée en decubitus dorsal.

En quelques jours se constituent :

— Une gigantesque escarre dorsale avec érosions costales et mise à jour du fascia endothoracique ;

— Une volumineuse escarre sacrée ;

— 2 escarres ischio-fessières ;

— 2 escarres au niveau des mollets ;

— 2 escarres talonnières ;

— 2 escarres pérrotuliennes apparaissent ensuite, la malade étant placée en decubitus ventral ;

soit 15 escarres infectées, chez une malade cachectique, à son admission,

Le 24 mars 1955, à Garches.

Le problème de la position à faire adopter par la patiente était particulièrement délicat du fait du nombre et de la topographie des escarres.

La position à plat ventre fut utilisée au maximum en protégeant les genoux qui cicatrisèrent d'ailleurs rapidement sous l'influence du traitement médical.

La cicatrisation des escarres dorsales pourtant très étendues et profondes et de l'escarre sacrée fut obtenue en deux mois environ par le traitement local.

Les escarres talonnières, celles qui siégeaient en regard des mollets, les péronnières guérirent rapidement.

Les escarres trochantériennes et ischiatiques ne présentèrent pas la même tendance.

Bien que réduites à un orifice punctiforme, elles ne cicatrisèrent pas et durent être opérées.

b) MAL..., motocycliste de la sécurité marocaine.

Le 15 février 1954 : Entre en collision avec un poids lourd en stationnement non éclairé.

— Fracture du rachis niveau D4, avec paraplégie totale d'installation immédiate.

Le 7 mars 1954 : laminectomie systématique.

Le 25 mars 1954 : cystostomie.

Le 3 juin 1954 : à l'arrivée à Garches, le patient présentait :

2 gigantesques escarres :

— Dorsale, mesurant :

20 cm de largeur

18 cm de hauteur

plusieurs centimètres en profondeur

avec mise à jour du fascia endothoracique ;

— Sacrée.

Traitement général : suralimentation, rééducation précoce et intensive.

Traitement local : antibiotiques, ammoniums quaternaires, extrait embryonnaire.

Evolution : — Guérison médicale de l'escarre dorsale.

— Réduction des 2/3 de l'escarre sacrée,

à laquelle on applique 3 greffes en pastilles entre lesquelles on continue d'appliquer l'extrait embryonnaire.

— Guérison très rapide, en 15 jours.

La guérison complète a demandé 4 mois.

C) Résultats.

Ils portent sur 11 groupes d'escarres, réunissant 25 lésions que nous ne dissocions pas lorsqu'elles sont de même nature, dans la même observation et d'évolution comparable.

Nous n'avons reproduit que les observations d'escarres de type superficiel :

En effet, toutes les escarres profondes, coexistant souvent avec les précédentes chez un même malade, ont dû subir une intervention chirurgicale, très généralement l'exérèse suivie de suture ;

le traitement médical n'ayant jamais pu assurer seul la guérison, quoiqu'il ait été, dans de rares cas, il est vrai, secondairement nécessaire, pour combler une perte de substance après intervention.

— De ces 25 escarres, 23 seulement ont été traitées par l'extrait embryonnaire.

— De ces dernières, 20 ont guéri uniquement par le traitement médical, donnant une cicatrice de bonne qualité.

— Pour les 3 autres,

— Le traitement médical a échoué dans deux cas :

— Cet échec est dû, dans l'observation n° 5 (GAR...) à l'existence d'un décollement important recouvrant une zone de sphacèle très étendue, descendant en particulier le long du coccyx et se prolongeant latéralement dans les 2 fosses ischio-rectales ; insoupçonné.

TABLEAU N° 1 : Escarres

N°	Référence Thèse Bergogne	Nbre	Nature des lésions	Evolution
1	CREM... n° 3	11	Sacrées, des mollets talonnières, prérotuliennes, dos, péroniennes.	Guérison totale en 2 mois.
2	MAL... n° 5	1	Dorsale	Guérison rapide.
3	id.	1	Sacrée	Guérison partielle (évolution trainante). Greffe en pastilles associée au traitement cicatrisant : guérison.
4	PORT... n° 8	5	Sacrée, prérotuliennes, talonnières.	Guérison.
5	GAR... n° 12	1	Sacrée	Echec (décollement). Excision : guérison.
6	JUL... n° 13	1	Sacro-coccygienne	Echec (évolution fibreuse). Exérèse ; suture : guérison.
7	LAC... n° 14	1	Sacrée	Guérison.
8	PIV... n° 15	1	Sacrée	Guérison.
9	RAM... n° 18	1	Sacrée	Guérison.

Escarres non traitées par l'extrait embryonnaire

10	SUR... n° 10	1	Sacrée	Traitement chirurgical d'emblée (plastie par lambeau de rotation) : Echec. (Désunion des sutures ; sphacèle.)
11	DUN... n° 11	1	Sacrée	Traitement médical classique : Echec. Greffe par lambeau de rotation : Echec (désunion).

La guérison est assurée par l'excision.

— Il est dû, dans l'observation n° 6 (JUL...), après une amélioration initiale de l'escarre, à son évolution fibreuse.

Cette escarre est d'ailleurs atypique par son siège, qui est plutôt coccygien, ce qui explique peut-être cette évolution particulière.

L'exérèse suivie de suture entraîne la guérison.

— Enfin, ce traitement cicatrisant n'a eu qu'un succès partiel dans un cas : il n'a pu assurer seul la guérison de la gigantesque escarre sacrée de l'observation n° 2 (MAL...), obtenue rapidement par l'association de greffe en pastilles et d'extrait embryonnaire.

Signalons que sur les 350 escarres de tous types observées dans le service de réadaptation et d'orthopédie de Garches, 45 seulement durent être opérées.

— A titre de comparaison, nous citons les 2 cas qui n'ont pas reçu le traitement cicatrisant :

— L'un d'eux (observation n° 10 — SUR...), a été traité d'emblée chirurgicalement (greffe par lambeau de rotation) et s'est soldé par un échec.

— Il en est de même pour l'escarre sacrée de l'observation n° 11, où le lambeau de rotation, après traitement médical banal inefficace, a échoué.

L'activité est donc variable suivant l'aspect anatomique :

Satisfaisante dans le cas des escarres superficielles, même vastes (« Dans certains cas, la réparation profonde, puis superficielle se produit avec une rapidité qui surprendrait même chez des sujets non paralysés et la grande majorité des escarres sacrées ou similaires doivent guérir sans intervention chirurgicale » MERLE D'AUBIGNÉ, BENASSY, RAMADIER) ;

Elle est insuffisante dès qu'il s'agit de lésions plus profondes, organisées.

Ce seront nos conclusions :

Le traitement chirurgical visera essentiellement à compléter éventuellement ce traitement médical.

On l'envisagera dans deux cas bien différents :

— En présence de nécrose, lorsque l'escarre gagne en profondeur, il se bornera à un épiluchage minutieux des tissus sphacelés.

— Lorsque l'escarre est propre et en voie de stabilisation ; il est préférable de ne pas recourir aux lambeaux de rotation, et de pratiquer des greffes en pastilles, ceci s'appliquant surtout aux vastes pertes de substance.

Le traitement cicatrisant, qui favorise la prise de ces greffes, doit être associé.

Dans certains cas particuliers : escarres petites, scléreuses, l'exérèse en masse peut être pratiquée, suivie de suture.

Le traitement cicatrisant prend même dans ces cas la valeur d'un traitement d'épreuve :

Une escarre sacrée qui réagit mal à ce traitement est certainement compliquée et devra être explorée.

L'étude anatomique des escarres profondes, ischiatiques et trochantériennes, explique l'échec quasi-constant du traitement médical dans ces véritables hygromas ouverts et suppurés, dont il est par contre

possible de réaliser chirurgicalement la cure radicale en un seul temps.

Cependant, dans les escarres trochantériennes, et communicantes (ischio-trochantériennes le plus souvent, mais parfois aussi sacro-fessières l'escarre sacrée n'ayant dans ce cas aucune tendance à la guérison médicale), la perte de substance cutanée est plus fréquemment importante, pouvant poser un délicat problème de réparation.

Ces notions précisent le rôle de l'extrait embryonnaire, et en limitent les indications :

Utilisé de façon discontinue, il se comporte comme un stimulant de la cicatrisation, à condition que celle-ci soit possible.

Dans tous les cas où un obstacle s'oppose à la réparation spontanée, celui-ci doit être levé dans la mesure du possible, l'extrait embryonnaire reprenant éventuellement ses droits pour une cicatrisation secondaire.

II. — *Les ulcères de jambe.*

1° Les lésions.

La fréquence des ulcères de jambe explique l'importance des travaux qui leur ont été consacrés et le nombre de traitements proposés.

Leur étiologie est variable, mais la plupart des ulcérations de jambe s'accompagnent plus ou moins de troubles circulatoires et l'insuffisance veineuse chronique, elle-même d'origine diverse, en constitue la cause la plus importante.

Ceci explique le succès du traitement dit ambulatoire qui favorise la circulation veineuse par la contention élastique et le massage réalisé par la marche.

A cette gêne circulatoire due à la position déclive des jambes en station debout ou assise, s'ajoutent des facteurs anatomiques locaux particuliers :

- Peau tendue circulairement ;
- Faible épaisseur du tissu sous-cutané que la sclérose peut rapidement envahir ;
- Mauvaise aseptie fréquente de ces régions, au voisinage du sol ;

facteurs groupés au maximum dans les régions malléolaires : l'ensemble expliquant l'évolution particulièrement torpide de ces lésions, et la fréquence de leurs complications.

Parallèlement au traitement à visée étiologique il y a donc intérêt à activer la cicatrisation.

C'est pourquoi l'action de l'extrait embryonnaire a été étudiée sur ces ulcères de jambe.

2° Les observations cliniques.

Des observations de plusieurs sources ont été réunies ; nous rapporterons surtout celles communiquées par ZAC qui a étudié systématiquement l'action de l'extrait embryonnaire dans cette indication.

Les autres résultats seront plus rapidement exposés.

A) Conduite du traitement.

Cette étude a été effectuée en utilisant une méthode ambulatoire, très appréciée des malades et dont on connaît l'avantage : action sur la circulation et réalisation du « pansement rare » ; thérapeutique standard d'autre part, qui permet d'établir une comparaison.

Le procédé utilisé est celui dit de la botte de UNNA, que nous rappelons brièvement :

- Des bandes de gaze sont enduites de colle de UNNA, tiède :

— Gélatine	15 gr.
— Oxyde de zinc	10 à 15 gr.
— Glycérine	25 gr.
— Eau	45 gr.

— Ces bandes sont enroulées en commençant par des huit autour de la cheville.

On moule la bande sans trop serrer, en évitant les croisés et les torsions, jusqu'à l'obtention d'une épaisseur suffisante.

On moule une dernière fois avec les mains pleines de colle et on saupoudre de fines floches de coton hydrophile.

On laisse sécher et on termine le pansement par une bande de crêpe.

Chaque fois qu'il l'a fallu, on a commencé le traitement par un premier temps :

— Bottes de UNNA, simples, destinées au nettoyage de l'ulcère et à une éventuelle désinfiltration (en moyenne 2 bottes).

Pendant le temps de cicatrisation, on a poudré l'ulcère avant de mettre la botte, de la façon suivante :

— Dans le but de réaliser un poudrage léger, indispensable, et pour éviter la formation d'un « placard » noieif, la poudre, contenue dans une simple ampoule en verre, a dû être répandue sur les lésions à travers un tamis formé d'une compresse repliée.

— La quantité appliquée a été d'environ 1/4 d'ampoule, soit 1/4 de mml. par botte.

— Ces bottes ont été laissées en moyenne 8 jours chacune.

L'application a donc été discontinuée, comme dans le cas des escarres.

B) Les observations :

Comme pour les escarres, les observations de ZAC ont été résumées dans un tableau, le tableau II.

De plus, SICARD nous a autorisé à faire état des résultats qu'il a obtenus dans son service de l'Institut Prophylactique, à Paris, en utilisant l'extrait embryonnaire sur une quinzaine d'ulcères variqueux.

Enfin, BERGOGNE nous a communiqué un cas personnel.

C) Résultats.

a) D'après le tableau II, les résultats sont faciles à interpréter :

Tous les ulcères, dont certains étaient anciens et rebelles aux traitements habituels, ont guéri dans un délai maximum de deux mois,

TABLEAU N° 11 : Ulcères de jambe

N°	Références	Lésions	Eléments associés	Bottes		Traitement associé	Evolution
				A	B		
1	R..., homme, 50 ans chef d'atelier	Ulcère malleolaire interne		4	3		Cicatrisation très rapide.
2	F..., femme, 65 ans, femme de ménage	Ulcération face ext. cheville G.		2	4		Générison en 2 mois. Etat local excellent après 5 mois.
3	D..., femme 79 ans.	Ulcère important 1/3 inf. face int. jambe D. Rebelle.	Infiltration. Hypodermite.	4	4		Cicatrisation rapide (2 mois).
4	P..., femme, 48 ans.	Ulcère du 1/3 inf. jambe droite.	Enorme capillarite. Pas d'infiltration réaction périph.	0	2		Générison après la 1 ^{re} botte (8 jours). 1 botte de protection épidermique.
5	F..., femme, 46 ans, blanchisseuse	Ulcère 1/3 moyen face int. de la jambe gauche.	Enorme zone de capillarite. Glycémie : 1,15 g.	4	5	Régime	Cicatrisation excellente et rapide.
6	X..., femme, 50 ans. Marchande ambulante.	Ulcère double, face int. jambe droite.		4	5		Générison après 3 bottes (15 jours). 2 bottes de consolidation.
7	S..., femme, cuisinière.	Ulcère plan sus-mall. face int. jambe G. Rebelle	Eczéma périphérique, dû à une pommade (?).	2	3	Nitrage	Générison rapide.
8	V..., femme.	Ulcère face int jambe D. Rebelle. (Janvier 1954.)	Aspect infecté, putride ; très douloureux.	4	0		Cicatrisation très progressive.
9	Id.	Ulcère sus-mall. face int. jambe g. (Octobre 1955.)	Pas d'infiltration.	0	2		Générison en 15 jours.
10	R..., femme.	Ulcération croûteuse sus-mall. droite. Rebelle.		2	3		Cicatrisation très rapide.
11	B..., femme, 60 ans. (Avril 55)	Ulcération 1/3 inf. jambe G. Phlébite à bascule en 1952.	Infiltration et hypodermite. très importantes.	2	2	Repos au lit avec les bottes de désinfiltration.	Générison très rapide. Très bonne épidermisation.

N.B. — Dans la colonne relative au nombre de bottes de Unna, { en A se trouve le nombre de bottes simples ; en B celui des bottes avec extrait embryonnaire.

la plupart bien plus rapidement sous l'influence de faibles doses d'extrait embryonnaire lyophilisé ;

un traitement annexe n'ayant été utilisé que dans un cas, pour réduire une lésion périphérique (nitratage dans l'observation n° 7 : S...), si on excepte l'institution, banale, du régime, chez la malade hyperglycémique de l'observation n° 5 (F...).

Les complications locales (capillarite, infection, dermites et hypodermites), n'ont pas paru influencer notablement la durée du traitement :

Deux ou trois bottes en général, à partir du moment où elles étaient réduites par le premier temps du traitement.

Enfin, d'une façon générale, la cicatrisation a été non seulement rapide, mais de bonne qualité.

b) Sur les 15 observations de SICARD, une dizaine environ ont guéri rapidement sous l'influence du traitement.

Cet auteur cite notamment un cas d'ulcère pour lequel on n'a pas retrouvé d'étiologie variqueuse, rebelle depuis plus de 6 mois aux traitements classiques, et qui a guéri complètement, avec une cicatrice de bonne qualité, en quinze jours.

L'application n'a jamais été douloureuse.

Il y a eu quelques échecs qu'on n'a pu attribuer à une cause précise ; les malades supportant mal la compression de la botte.

Enfin, SICARD insiste sur la nécessité d'appliquer la poudre d'extrait embryonnaire en faible quantité, pour éviter la formation de croûtes, danger de l'utilisation des poudres dans le traitement des ulcères de jambe ;

entraînant l'échec du traitement.

Rappelons à ce propos que l'extrait embryonnaire paraît plus actif aux faibles doses.

Cette notion restreint donc actuellement l'emploi de cette thérapeutique à domicile, par le malade lui-même, qui aura souvent tendance à augmenter la dose, vidant la totalité de l'ampoule sur son ulcère.

C'est ce qui ressort du cas de BERGOGNE, où la patiente a vu persister sa lésion ;

Elle vidait quotidiennement non pas une, mais deux ampoules d'extrait embryonnaire sur l'ulcère.

Cette expérimentation met donc encore en lumière le mode d'action de l'extrait embryonnaire :

Ce n'est pas un traitement étiologique de l'ulcère de jambe ;

C'est un stimulant de la cicatrisation, dont l'effet sera d'autant plus important que celle-ci sera spontanément moins handicapée,

et c'est à ce titre que son rôle semble si important dans cette indication.

III. — *Les brûlures.*

Nous exposerons les trois observations qui nous ont été communiquées :

1° S... André, employé dans un chais.

- Brûlure du 2° degré, très douloureuse,
de la main (paume et doigts), et
du poignet droits.
par acide bouillant.

Traitement immédiat :

Mercurochrome et tulle gras.

- Le lendemain :

Aspect suintant et grumeleux.

Excision des lambeaux épidermiques.

Pulvérisation d'extrait embryonnaire lyophilisé.

- Après 48 heures :

Tarissement de l'écoulement séreux.

Nouveau pansement à l'extrait embryonnaire.

- 3 jours plus tard :

Apparition d'un épiderme fin et souple.

Plus de douleurs.

3° pansement à l'extrait embryonnaire.

- 4 jours plus tard :

Epiderme solide.

Simple pansement protecteur.

Reprise du travail.

Pas d'I.P.P.

2° T... James,

- Le 26 avril 1958 :

Brûlure du 2° degré,
des deux mains,
par projection d'acide chromique.

- Traitement :

Trois applications d'extrait embryonnaire lyophilisé,
espacées de 3 jours.

- Guérison complète.

— Reprise du travail, le 6 mai, soit une dizaine de jours après
l'accident.

3° B... Marguerite, 83 ans.

- Brûlure du 2° degré,
de tout l'avant-bras, jusqu'à 2 cm. au-dessus du poignet,
s'arrêtant au niveau du pli du coude.
par liquide bouillant.

Etat général très médiocre :

Tremblement sénile :

Hypertrophie ventriculaire gauche.

La malade est vue au 2° jour,

le bras recouvert de vaseline, avec une dizaine de
phlyctènes ouvertes et infectées.

Température : 38°.

- Traitement :

Nettoyage doux au serum.

Du fait des troubles fonctionnels, des conditions économiques (malade sans sécurité sociale, hospitalisation impossible), et de l'impossibilité d'assurer le renouvellement de pansements aseptiques,

le traitement appliqué est :

Pommade à la terramycine et à l'hydrocortisone, associée à

Extrait embryonnaire : 1 ampoule saupoudrée après application de la pommade.

Pansement laissé à demeure et renouvelé tous les 3 jours.

— En 3 jours : disparition des signes inflammatoires aigus.

Renouvellement du pansement deux fois par semaine pendant 2 semaines ; puis une fois par semaine.

— Guérison complète avec très bonne épidermisation en 5 semaines.

IV. — Plaies post-opératoires.

En voici deux observations :

1° Mme R..., 72 ans.

Moignon de cicatrisation d'amputation au 1/3 supérieur de la jambe gauche, pour gangrène par artérite diabétique.

La malade a un très mauvais état général.

Dans les suites opératoires ; lâchage de 3 points de suture.

Persistance après 4 semaines d'une plaie de 1 cm sur 1 cm environ ; plaie atone, sans tendance à la cicatrisation spontanée.

Traitement :

Nettoyage au sérum physiologique ;

— Traitement par poudrage d'extrait embryonnaire lyophilisé (1/4 d'ampoule) ; et tulle gras ; renouvelé tous les 2 jours.

Cicatrisation complète en 15 jours.

La malade peut être ultérieurement appareillée.

2° M. L..., 84 ans.

Plaie abdominale post-opératoire, après intervention d'urgence pour appendicite aiguë.

Plaie de 2 cm. sur 1 cm. environ, persistant après 6 semaines.

Aucune tendance à la poursuite de la cicatrisation.

Traitement :

— Nettoyage par trypsine lyophilisée (1 application) ;

Poudrage d'extrait embryonnaire lyophilisé (1/4 d'ampoule) ; tulle gras ;

pansement renouvelé tous les 3 jours.

Au 6^e jour : important bourgeonnement soulevant les bords de la plaie et gênant la cicatrisation.

Nitrage, et reprise du traitement précédent :

Cicatrisation complète en 12 jours.

Il semble donc bien que les qualités cytopoïétiques de l'extrait embryonnaire lyophilisé puissent être appliquées chez l'homme à la cicatrisation.

CONCLUSION

La fréquence des plaies présentant des difficultés de réparation et la gravité de leurs complications expliquent l'intérêt de la thérapeutique cicatrisante.

Dans la gamme des produits stimulants de la cicatrisation, l'extrait total d'embryon semble occuper une place spéciale par la complexité des principes qu'il contient :

— Richesse en acides aminés, d'une part, mais aussi des facteurs moins connus ;

— Activité hormonale de type androgénique ;

— Stimulines biologiques.

Ceci semble confirmé par l'impossibilité d'utiliser en pratique jusqu'à ces dernières années le pouvoir cytopoïétique des extraits embryonnaires, connu depuis CARNOT, qui découvrit véritablement l'embryothérapie vers 1900.

Seuls les extraits frais possédaient cette propriété indéniable utilisée par les biologistes pour effectuer des cultures de tissus, où s'est illustré le nom de CARREL.

La lyophilisation, seule capable de conserver les propriétés du tissu vivant, a permis de faire sortir l'embryothérapie pratique de l'empirisme et de lui donner des bases scientifiques.

L'espèce animale important peu, l'extrait embryonnaire de poulet, utilisé dans ce travail, a été choisi en raison des nombreux avantages techniques qu'il présente, et notamment la précision de l'âge de l'embryon lors du prélèvement, qui paraît un élément fondamental de la cyto-activité.

Ces considérations ont amené à préparer un extrait total lyophilisé d'embryon de poulet Leghorn, de 264 heures.

La composition de l'extrait embryonnaire n'est pas complètement élucidée, mais, si on ignore encore à peu près tout des « Cytopoïétines » ou « Tréphones »,

l'électrophorèse et la chromatographie sur papier montrent l'importance des acides aminés, notamment ceux indispensables à la croissance, dont la présence en grand nombre, à l'état libre, dans leur rapport optimum d'utilisation, est vraisemblablement responsable en grande partie de l'activité des extraits embryonnaires.

Ces techniques prouvent également que la lyophilisation, n'entraînant aucune modification dans la formule de ces acides aminés, conserve la cyto-activité, comme en témoignent les expériences *in vitro* :

la culture de tissus par la méthode de la goutte pendante, comparant l'activité des extraits frais et lyophilisés ;

la culture, surtout dans des milieux enrichis en extrait embryonnaire, de cellules isolées par trypsination (méthode de Sulhecco et Vogt), permettant de chiffrer l'indice caryocinélique, montrent que l'extrait embryonnaire multiplie la croissance par 3 à 7 suivant la concentration, l'activité étant relativement plus importante pour les doses faibles.

Cette activité a été retrouvée *in vivo* par :

L'étude comparative et simultanée de l'évolution de brûlures expérimentales de la cornée du lapin, portant sur un petit nombre d'animaux, mais éliminant le facteur individuel, spontanément et sous l'influence de l'extrait embryonnaire en application locale, montrant dans ce cas :

- Une épithélialisation plus rapide et plus régulière ;
 - Une infiltration œdémateuse plus discrète ;
- confirmées par l'examen histologique.

L'étude clinique, indispensable, a confirmé ces données en thérapeutique humaine.

L'extrait embryonnaire, présenté sous la forme d'une poudre jaune très fine, anhydre, sans caractère hygroscopique, contenue dans des ampoules de verre correspondant à 1 mml d'extrait frais, a le plus souvent été utilisé directement.

Les résultats obtenus ont confirmé la nécessité d'utiliser des doses faibles, de trop fortes concentrations risquant d'inhiber la pousse cellulaire.

La dose optimum paraît de l'ordre de 1/4 de mml d'extrait frais pour des pertes de substance de 5 à 10 cm², sans jamais excéder 2 mml pour une seule lésion, si vaste soit-elle.

De même, il est préférable d'utiliser l'extrait embryonnaire localement de façon discontinue, comme il a été fait notamment, pour le traitement des escarres et des ulcères de jambe.

Il est actuellement nécessaire, pour obtenir une répartition régulière et complète, de tamiser la poudre à travers une nappe de gaze.

Mais cela n'exclue pas la possibilité d'utilisation sous forme de pansements gras, pommades ou pansements humides, suivant le besoin, à condition qu'ils soient préparés extemporanément et immédiatement utilisés.

Cette étude clinique, portant sur un grand nombre d'escarres, environ 25 ulcères de jambe, 3 brûlures et 2 plaies post-opératoires, montre l'activité cicatrisante de l'extrait embryonnaire chez l'homme, en même temps qu'elle précise ses indications :

C'est un stimulant de la cicatrisation, augmentant la vitesse et la qualité de la réparation, mais son action n'est possible que si la cicatrisation spontanée est elle-même possible, les obstacles éventuels (infection locale, sclérose), devant être préalablement levés :

- l'infection locale doit être combattue par l'association des antibiotiques ou des antiseptiques locaux doux ;
- les dépôts fibrineux importants doivent être éliminés chirurgicalement ou à l'aide des fibrinolytiques ;
- les ulcérations scléreuses doivent être excisées.

Loin donc d'être supplantés par l'extrait embryonnaire, ces diverses thérapeutiques, comme les traitements à visée étiologique, doivent éventuellement lui être associés ou en précéder l'application.

Une méconnaissance de ces faits entraînerait l'échec.

Ainsi définie, l'utilisation de l'extrait embryonnaire lyophilisé de poulet paraît avantageuse :

— non pas tellement chez l'individu jeune, qui possède en général un potentiel de cicatrisation suffisant ;

— ni chez les malades où l'absence de cicatrisation tient uniquement à des conditions locales, dont la suppression peut à elle seule entraîner la réparation ;

— mais dans tous les cas si nombreux où il y a difficulté, retard ou même arrêt apparent d'épithélialisation, où il fournit rapidement une cicatrice de bonne qualité.



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

VU :

Le Doyen :

ILLISIBLE

VU
ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur
de l'Académie de Paris ;

Le Vice-Président
du Conseil de l'Université de Paris ;

ILLISIBLE

BIBLIOGRAPHIE

I. — GENERALE

- DEBAT F. — Les plaies atones et leur traitement. Baillière, Paris, 1916.
- APOSTOLEANO E. et VLADUTIU O. — L'action des différents facteurs thérapeutiques dans la biopathologie et la cicatrisation des plaies. Bucaresti, Ins. de Arte Grafice, « Bucovina », 1929.
- MILLOT J. — Cicatrisation et régénération. A. Collin, Paris, 1931.
- WERNER. — Further observations on the clinical value of a growth promoting substance in wound treatment. *Brit. J. Surg.* 32, 518, 1944.
- WHITE. — Cultivation of animal tissues in vitro in nutrients of precisely known constitution. *Crowth*, 10, 1946.
- ROBERT C. — Le traitement biologique des plaies atones. Ses bases physiopathologiques ; ses réalisations pratiques. *Thèse*, Paris, 1951.
- POLICARD A. — Sur la structure et le fonctionnement infra-microscopique de la substance fondamentale conjonctive. *Presse médicale*, 1951, n° 56, p. 1341.
- Positions actuelles du problème de la substance fondamentale conjonctive. *Presse médicale*, 1954, n° 16, p. 343.
- BOUCLY M. — Principes et applications de la chromatographie. *Le Concours médical*, 1953, n° 10, p. 901.
- COTTENOT F. — Contribution à l'étude de la physiologie normale et pathologique du mastocyte et de la substance fondamentale du tissu conjonctif. *Thèse*, Paris, 1954. Arnette édit.

II. — CICATRISANTS NON BIOLOGIQUES

- BUSSILLET. — De l'emploi du coaltar dans le traitement des ulcères variqueux. *Thèse*, Lyon, 1909.
- DUPAS. J. — Traitement des plaies à cicatrisation lente par le pansement au diachylon. *Thèse*, Lyon, 1915-1916.
- MALLEIN-GENIN. — Le gaïacol méthylique dans le traitement des plaies atones. *Thèse*, Paris, 1923.
- MASSON Jean-Marie. — Traitement des plaies par plaques et feuilles d'aluminium. *Thèse*, Paris, 1947.
- ADDA Adolphe. — Essai sur l'accélération de la rapidité de cicatrisation des plaies non suppurées par l'acide oxalique.
- DERREMAUX P. — Le pouvoir cicatrisant des métaux légers. *Thèse*, Paris, 1948.
- DUCHET Gaston. — Les pertes de substance cutanée et leur traitement. *Thèse*, Paris, 1949.

III. — CICATRISANTS VITAMINIQUES

- TARALP L.A.R. — Contribution à l'étude de la cicatrisation des plaies par la vitaminothérapie locale (vitamines A et D), à l'aide de vitamines naturelles. *Thèse*, Bordeaux, 1939-1940.

- FICHEUX Jean-Marie. — Contribution à l'étude clinique du pouvoir cicatrisant des vitamines A et D associées à la chlorophylle. *Thèse*, Paris, 1940.
- JEANNIAUD DU DOT J. — Contribution au traitement des plaies cutanées et oculaires par l'huile de foie de morue. *Thèse vétérinaire*, Lyon, 1941-1942.
- DRIESENS J. — Accélération de la cicatrisation des plaies expérimentales par l'administration de vitamine C. *Soc. chir.*, Lille, juin 1945.
- SAYAG Gabriel. — Contribution à l'étude du traitement des plaies à l'huile de foie de morue sous plâtre. *Thèse*, Paris, 1946.
- DENIKER F. — Contribution à l'étude de l'activité thérapeutique de l'huile de foie de morue et des acides gras non saturés dans la cicatrisation et les affections de la peau. *Thèse*, Paris, 1954.
- DE GANS G. — Affections cutanées et vitamines. *Semaine médicale*, 6 mars 1957, 33, p. 381.

IV. — CICATRISANTS HORMONAUX

- PARHON et SAVINI. — Cicatrisation des plaies chez le cobaye éthyroïdé. *Bull. Soc. neuro.*, Jassy, 1919.
- CHAMPY. — Action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire. *Arch., Morphol. Gén.*, 4, 1-58, 1922.
- BARRAL et CADE. — Insuline et plaies expérimentales. *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 103, 244, 1930.
- MUELLER et GRAHAM. — Influence of hypophysectomy on epithelialization of wounds and on fibroplasia. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 50, 139-140, 1942.
- LEAU Daniel. — Contribution à l'étude des extraits pancréatiques désinsulinés dans la thérapeutique des ulcères variqueux et des plaies atones. *Thèse*, Paris, 1944.
- BARCLAY T.H.C., CUTHBERSON D.P. et ISAACS A. — The influence of metabolic stimulants on wound healing: The influence of thyroid and 2-4 alpha dinitrophenol. *Quart. J. exp. Physiol.*, 32, 309-15, 1944.
- FLEISCHMANN et BRECKLER. — Mitotic and wound healing activities of the corneal epithelium in thiouracil treated and thyroidectomized rats. *Endocrinology*, 41, 266-268, 1947.
- GLEY, BERNARD, GOOSENS. — Sur une action trophique du pancréas. *J. Physiologie*, 41, 421-434, 1949.
- Action trophique des extraits pancréatiques sur la cicatrisation chez le rat à moelle sectionnée. *C.R. S.B.*, 143, 350, 1949.
- CARIDROIT F. — Action favorisante limitée de l'extrait pancréatique désinsuliné sur la réponse du chapon à l'hormone mâle (crête du). *C.R. Soc. Biol.*, 1949.
- JAUSSION, VIEVILLE et MASSART. — Traitement des ulcères de jambe par une somatotrophine hypophysaire. *Phlébologie*, N° 7, 1, janvier- mars 1954.
- JUIN Gérard. — Contribution à l'étude de l'action trophique du pancréas. *Thèse*, Paris, 1954.
- MERLIN René. — Etude, en pratique médicale courante, d'un nouvel agent cicatrisant (troformone). *Thèse*, Paris, 1955.
- WUNCH T.A. — L'indication de la troformone dans le traitement des métrites cervicales chroniques. *Presse médicale*, 2 novembre 1957, 65, p. 1175.

V. — LES CICATRISANTS A BASE D'ACIDES AMINES

- KOBAR M.W., BENDICT E.P., WINSLER R.W., STEFFEE C.H. — Données expérimentales de l'influence de l'insuffisance des protéines sur la cicatrisation des plaies. *Surg. Gyn. Obst.*, LXXXV, pp. 751-756, décembre 1947.
- TRINQUES R. — Le traitement des plaies atones, escarres et ulcères par l'application locale de sang. *Thèse*, Toulouse, 1949.
- PAUL JOUSSELIN L.J. — Contribution à l'étude des ulcères dits variqueux. Essai de traitement par l'association acide ascorbique et histidine. *Thèse*, Paris, 1950.
- BADRINAUD et MALLEIN. — Contribution à l'étude des extraits placentaires. 2^e note : recherche des acides aminés. *Soc. Pharmacie*, Lyon, 28 novembre 1950.
- SOMMET J. et FRAISOWICZ S. — Action des acides aminés sur les troubles cutanés de la radiothérapie profonde. *Le Concours médical*, n° 20, 15 mai 1954, p. 2003.
- RICHARD Nicole. — Etude clinique du traitement local des brûlures par un hydrolysate de levure. *Thèse*, Paris, 1955.
- LONGUET Y.J. et HERTZ C. — Traitement local des levures par l'hydrolysate de levure. Notes de technique chirurgicale publiées sous la direction de L. Léger. *Presse médicale*, 1^{er} février 1958, 66, n° 9, p. 183.

VI. — THERAPIE TISSULAIRE

- CARNOT P. — Sur la présence de substances hépatopoïétiques au cours des régénérations du foie et de son développement embryonnaire. *C.R. Soc. Biol.*, 22 juin 1907, t. LXII, p. 1181.
Médicaments animaux. Opothérapie. Baillière, Paris, 1910.
- CARNOT P. et LELIEVRE A. — Sur l'activité néphropoïétique du sang et du rein au cours des régénérations rénales. *C.R. Acad. Sciences*, 2 avril 1907, t. CXLIV, p. 71.
- VORONOFF S. et BOSTWICK E. — Accélération intensive du bourgeonnement des plaies par la pulpe testiculaire. Maloine, Paris, 1919.
- ACHINA. — Stimulines biogènes et vilesse de cicatrisation des plaies. *Riv. istologica microterapeutica Italiana*, n° 2, 1932.
- HOFFMANN et DINGWALL. — An experimental and chemical study on the use of adult animal tissue extract in the acceleration of wound healing. *Surg. Gynec. Obst.*, 103-108, 1944.
- MANDL. — Extrait tissulaire sous forme de poudre dans le traitement des plaies atones et ulcérations. *Ars medical*, 15 novembre 1946, 1/3.
- BROCO et STEPHANOPOLI T. — A propos du traitement des plaies par la poudre d'hématies. *Mém. Acad. Chir.*, 4 juin 1947.
- RIPON M. et BORDENAVE P. — Traitement des ulcères et des plaies atones par l'hexomédine et les greffes cutanées. *Réunion dermatol.*, Nancy, 7 juin 1947.
- GATE et VACHON. — La thérapeutique tissulaire des plaies atones. *Bull. Acad. Méd.*, 15 novembre 1949.
- CUVELIER R. et TRONCHE P. — Essai sur le pouvoir cytophyllactique des extraits placentaires. 68^e Congrès pour l'avancement des sciences. Clermont-Ferrand. Juillet 1949.
- VIRENQUE J. — Traitement des plaies, escarres et plaies atones par les pansements au sang. *Soc. Chir.* Toulouse, 29 juin 1949.
- DEHEM M.J. — Le traitement tissulaire. Principe, techniques, indications et premiers résultats. *Thèse*, Paris, 1950.

- TARASSENKO. — Traitement des ulcères trophiques des membres inférieurs par application de peau conservée. *Annales d'histothérapie*, juil. 1952, 205-208 ; *Médecine clinique*, 1950, I.
- TRØENSEGAARD H. — L'utilisation des greffes d'amnios dans le traitement des ulcères cutanés. *The Lancet*, 6 mai 1950.
- DARBORD P. — Incidences de l'histothérapie sur le traitement des ulcères de jambe. *Thèse*, Paris, 1951.
- MARIANI. — De l'emploi du placenta frais dans la prothèse de vastes pertes de substance des parties molles. *Thèse*, Marseille, 1951.
- CAILLAUDET C. — Contribution à l'étude de la thérapie tissulaire. *Thèse*, Paris, 1952.
- DU BOISTESSELIN et DE BRUX. — Etude histologique et histochimique du tissu de granulation sous l'influence de la thérapie tissulaire. Comparaison avec l'action de la cortisone. *Presse médicale*, n° 26, 1953, p. 543.
- ABERASTURIS Cabrera. — Technique pour l'application locale de l'extrait placentaire dans les brûlures. *Publication d'observations*. Hôpital Calixto Garcia. Habana, 1953.
- CENTURION et ABERASTURIS Cabrera. — Escarres de decubitus et application locale d'extrait placentaire. *Archives de l'hôpital universitaire de La Havane*, mai 1953, p. 231.
- LAMARCA. — Premières notes sur l'emploi d'une préparation standardisée à action trophique pour la thérapie tissulaire. *Minerva medica*, Turin, 1954, 45, 384-389.
- IGLESIAS, BETENCOURT et ABERASTURIS Cabrera. — Ulcères variqueux et placentothérapie. *Publication d'observations* de l'hôpital Calixto Garcia, Habana, 1955.
- DASSE Jean. — Acquisitions nouvelles sur la thérapie tissulaire et ses indications. *Thèse*, Paris, 1955.
- CORDARO M. — La terapia tissulare. Ed. Minerva Medica, Torino, 1955.
- CHARDON O. — Les théories de la thérapie tissulaire. Essais d'application locale. *Thèse*, Paris, 1955.
- SILBERZAN J. — Indications et applications de la thérapie tissulaire. *Thèse*, Paris, 1956.
- Symposium sur les extraits tissulaires. *Les échos de la médecine*.
- BOELY C. et RATSIMAMANGA A.R. — Traitement des ulcères de jambes par l'extrait de « Centella Madagascarensis ». *Presse médicale*, 1958, 66, 86, p. 1933.

VII. — EMBRYOTHERAPIE

- CARNOT P. — Les régénérations d'organes. Paris, 1899.
- Le problème des régénérations d'organes. *La Presse médicale*, 6 novembre 1900.
- Les réparations expérimentales de tissus. XIII^e Congrès international de médecine de Paris, 1900.
- Médications histopoïétiques et médications histolytiques. Bailière, Paris, 1911.
- Activation du développement par les extraits embryonnaires. *C.R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, p. 34, 2 juin 1923.
- Présentation de lots de têtards à croissance amplifiée par les extraits embryonnaires. *C.R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 392, 3 juillet 1926.
- Paris médical*, 75, VIII, 1930.
- CARREL. — *Journ. of Exp. Med.* 15, 1912, p. 516 ; 17, 1913, p. 14 ; 1913, p. 287.
- CARREL et EBELING. . . *C.R. Soc. Biol.*, 89, 1923, p. 1142 ; 90, 1924, p. 172.

- ROGER et BINET. — Traité de physiologie normale et pathologique. La croissance (Lesne et Binet). Masson, Paris, 1927, p. 412.
- ROSENTHAL P. — *C.R. Acad. Sciences*, 197, 1933, p. 1470.
- FABRE M. et ROUGIER G. — Physiologie médicale (facteurs de la croissance). Maloine, Paris, 1950, p. 1071.
- BENASSY. — Les escarres des paraplégiques. Réadaptation. Novembre 1954.
- BERGOGNE C. — Les escarres des paraplégiques et leur exérèse chirurgicale. *Thèse*, Paris, 1956.
- MERLE D'AUBIGNE, BENASSY, RAMADIER. — Chirurgie orthopédique des paralysés. Masson, Paris, 1956.
- FALIU P. — Les possibilités des extraits embryonnaires modernes. *Les échos de la médecine*, n° 11, 1^{er} juin 1957.
- SICARD. — *Gazette médicale* (Gérontologie).
- BINET L. et BOURLIÈRE F. — Précis de Gérontologie. Masson, Paris, 1955.
- BINET L. et JERAMEC TCHERNIA. — *C.R. Acad. des Sciences*, 245, 1957, p. 1100.
- BOURLIÈRE F. — Sénescence et sénilité. (Les thérapeutiques de stimulation générale.) G. Doin, Paris, 1958.
- RHUMELIUS J. P. — *Medicina Spagyrica*, Francfort, J. Huttner, 1648.



Tableau du personnel enseignant

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Levy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richer (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET, Membre de l'Institut.

ASSESSEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLET-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART--D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT--DUTAILLIS (D.)

Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	N...
	Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
Médecine du travail		DESOLLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		N...
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARGETON (D.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	CABROL (C.)	Dermato-Syphiligraphée	DUPERRAT (B.)
	COUINAUD (G.)	Electo-radiologie	LEDoux-LEBARD G.
	OLIVIER (G.)	Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS H.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER G.
	BUSSER (F.)		DAUSSET (J.)
	GOUYGOU (Ch.)	Histologie	COUJARD R. p. s. ch.,
	ORCEL (L.)		MAROIS (M.)
	PAILLAS (J.)		RACADOT (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Hydrologie	CORNET (A.)
Bactériologie	NEVOT A. pr. s. ch.	Hygiène	BOYER J. p. s. ch.
	BARBIER (P.)		CORRE-HURST (Mme L.)
	CHRISTOL (D.)	Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	TOURNIER (P.)		DUPONT (V.)
Biochimie médicale ..	DESGREZ P. pr. s. ch.	Médecine légale	DEROBERT L. p. s. ch.
	POLONOVSKI J. m. conf.		HADENGUE (A.)
	SCHAPIRA G. m. conf.		FOURNIER (E.)
Biologie médicale ...	BOURLIERE F. m. conf.		GUENIOT (M.)
Carcinologie	DENOIX (P.)	Médecine du travail ..	ALBAHARY (C.)
	MATHE (G.)		

	MM.
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT J.
Ophtalmologie	BREGEAT (P.)
Orthopédie	SARAUX (H.)
	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT L. C. pr. s. ch.
	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgi-	BARCAT (J.)
cale	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LAURENCE G. agr. per.
	LORTAT-JACOB J. L.
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie exotique ..	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LOEPER (J.)
	MAURICE (J.)
	PLAS (F.)
	RICHET (G.)

Pathologie médicale ..	AUSSANAIRE M.
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CASTAGNE P. m. conf.
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT H. m. conf.
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI P.
	POLONOVSKI C.
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) pr. s. ch.
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physique médicale ..	GOUGEROT L. m. conf.
Pneumo-Phtisiologie ..	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile ..	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme) m. conf. agr.
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (F.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale.	ABOULKER (P.)
	AMELINE (A.)
	HUGUIER (J.)
	LEGER (L.)
	OLIVIER (C.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (F.)
	ROUX (M.)
	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale ...	HAGUENEAU J. pr. s. sh.
	BOUDIN (G.)
	CONTE (M.)
	DOMART (A.)
	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	TURIAF (J.)

Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
Clinique obstétricale ..	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique ..	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P.) Pr. S. Ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. A. T. Pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. S. Ch.
Secrétaire général de la Faculté	LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Miles CHAINTREUIL G. HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. Dr HAHN (A.)
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.) GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTRET (J.) Miles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)



